INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº47

BUSCA REALIZADA ENTRE 6 E 8 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 13 ARTIGOS

Não houve atualização na base *ClinicalTrials.gov*. A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

AUTO-HEMOTERAPIA OZONIZADA

COORTE PROSPECTIVA \ *ESPANHA*

O objetivo dos autores foi, por meio de uma coorte prospectiva, determinar se a auto-hemoterapia ozonizada estava associada a um tempo menor para melhora clínica em pacientes com pneumonia grave por COVID-19. Foram incluídos consecutivamente 18 adultos, admitidos em um hospital da Espanha, com pneumonia grave por COVID-19, confirmada laboratorialmente, conforme critérios de elegibilidade. Foram alocados, por um dos três médicos que atendiam no momento da admissão, para o braço com atendimento clínico habitual (cuidados de suporte) ou para braço com auto-hemoterapia ozonizada (administração de 200 mL de sangue total autólogo enriquecido com 200 mL de mistura oxigênio-ozônio em uma concentração de 40 µg/mL de ozônio, 2x/dia a partir do dia da admissão, por quatro dias). Todos os pacientes receberam atendimento clínico para pneumonia por COVID-19, que incluiu oxigenoterapia suplementar, hidroxicloroquina, lopinavir, ritonavir, corticosteroides e antibióticos. O seguimento foi até a alta hospitalar, morte, ou 31 dias após a internação (o que ocorreu primeiro). A idade média dos pacientes foi de 68 anos (DP = 15) e 72% (*n* = 13) eram do gênero masculino. Nove pacientes (50%) receberam auto-hemoterapia ozonizada a partir da admissão. Em relação aos desfecho primário (tempo de melhora clínica), considerando comparações não ajustadas, a auto-hemoterapia ozonizada foi associada a um tempo significativamente menor para atingir melhora clínica (mediana [IQR], 7 dias [6-10] *vs.* 28 dias [8–31], $p = 0,04$) e proporção significativamente maior de pacientes que tiveram melhora clínica em 14 dias (88,8% *vs.* 33,3%, $p = 0,01$) – desfecho secundário, quando comparados ao braço com atendimento clínico habitual. Nas análises ajustadas ao risco, a auto-hemoterapia ozonizada foi associada a um menor tempo médio para melhora clínica (-11,3 dias, $p = 0,04$, IC 95% – 22,25 a -0,42). A intervenção também foi associada a um tempo mais curto para diminuição, de duas vezes, no valor da proteína C-reativa (3,5 dias [3–28] *vs.* 13 dias [8–25], $p = 0,008$), ferritina (8 dias [5-10] *vs.* 15 dias [10–25], $p = 0,016$), dímero D (4 dias [1–10] *vs.* 19,5 dias [10–28], $p = 0,009$) e lactato desidrogenase (9 dias [7–9]) *vs.* 25 dias [12–26], $p = 0,01$). Houve uma tendência de menor tempo médio para resultados negativos nos testes de PCR para COVID-19 [13,1 (DP 5,7) *vs.* 21,4 (DP 7,4 dias), $p = 0,05$]. Os autores concluíram que auto-hemoterapia ozonizada foi associada a um tempo significativamente menor para melhora clínica. Porém, as observações encontradas requerem avaliação em grandes ensaios clínicos randomizados.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. As exposições não foram medidas de maneira semelhante para alocar os participante nos grupos de tratamento propostos e foram identificados fatores de confusão, visto que outras terapias, ainda consideradas experimentais, foram utilizadas, dificultando a associação dos resultados positivos ao grupo com intervenção. Por fim, os próprios autores alertam sobre várias limitações no estudo como: o tamanho da amostra que é pequeno; os ICs de 95% para estimativas ajustadas foram amplos e não excluem uma redução de 20 a 30% no coeficiente de tempo (dias) até a melhora clínica; validade externa é limitada por ter sido realizado um único centro; avaliadores de resultados não foram cegados e a alocação para a atribuição do braço de tratamento não foi aleatória.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

VACINA PNEUMOCÓCICA, INFLUENZA E BCG

ESTUDO OBSERVACIONAL ECOLÓGICO \ *REINO UNIDO, IRLANDA*

Trata-se de um estudo ecológico que tem como objetivo avaliar a associação entre as vacinas BCG, pneumocócica (em crianças), influenza (em adultos), e a mortalidade por COVID-19, numa população de 25 países da Europa (Áustria, Bélgica, República Tcheca, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Lituânia, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Polônia, Portugal, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido). Os autores expõem sobre os possíveis fatores de confusão que muitos estudos não levam em consideração nas análises, como: o período do surto da epidemia em cada país, a densidade populacional, a urbanização, o índice de dependência de idosos, as estratégias de testagem, bem como a disponibilidade do teste diagnóstico para SARS-CoV-2. Alertam ainda que a documentação para registro do óbito difere entre os países avaliados. A partir dos dados públicos disponíveis, e após ajuste dos fatores de confusão, a associação entre as vacinações e a mortalidade por COVID-19 foi avaliada. Após os ajustes para os efeitos de tamanho da população, média de idade, densidade populacional, proporção da população urbana, expectativa de vida, índice de dependência dos idosos (ou proporção acima de 65 anos), migração líquida, dias desde o dia 1 até o *lockdown* e a taxa de letalidade, apenas o escore de vacinação BCG permaneceu significativamente associado à mortalidade por COVID-19 no dia 30. O escore de vacinação BCG foi associado a uma redução de 64% na mortalidade, log(10), por 10 milhões de habitantes (OR 0,362 [IC95% 0,188 a 0,698]). Não houve associação ajustada entre as taxas de vacinação pneumocócica e influenza, em idosos, e a mortalidade por COVID-19. Nos desfechos secundários, foram observadas associações inversas ajustadas entre a vacinação BCG e aumento de casos de COVID-19 e aumento de óbitos no decorrer da epidemia, do dia 15 até o dia 30. Os autores concluem que a associação, relatada anteriormente em estudos prévios, entre a vacinação com BCG e a redução da mortalidade por COVID 19 permanece, após o ajuste de importantes variáveis de confusão. Eles enfatizam sobre a necessidade de estudos randomizados controlados a fim de determinar a relação de causa e efeito entre a vacinação BCG e a mortalidade reduzida pela COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais ecológicos. Em leitura crítica, trata-se de estudo ecológico bem conduzido em que os autores apontam fatores de confusão que não foram controlados em estudos prévios, e afirmam que neste estudo houve uma significativa atenção a estes fatores. Embora os autores tenham apontado e considerado o efeito desses fatores de confusão nas análises, a associação observada neste estudo não pode ser concluída como uma relação de causa e efeito entre a vacinação e mortalidade pela COVID-19. Além disso, há ainda a possibilidade de outras variáveis de confusão não terem sido observadas neste estudo, que poderiam gerar efeito sobre a associação entre a vacinação BCG e a mortalidade. Os autores também expõem que o registro de óbitos difere entre os países, configurando importante fator de confusão. Em adição, o escore descrito neste estudo sobre a vacinação BCG, que é uma estimativa de cobertura da população, pode não refletir a realidade sobre a vacinação da população total. Por fim, alerta-se que o artigo em questão é um estudo *pre-print*, que não foi revisado por pares.

TOCILIZUMABE

ESTUDO TRANSVERSAL \ ESPANHA

Neste estudo retrospectivo, os autores buscaram descrever a influência do tocilizumabe (TCL) na necessidade de transferência para UTI ou morte em pacientes não críticos. Foram incluídos 171 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 que não se qualificaram como requerendo transferência para UTI durante as primeiras 24 horas após a admissão em uma enfermaria convencional. Os critérios para receber TCL foram comprometimento radiológico, demanda de oxigênio ou aumento de parâmetros inflamatórios; no entanto, a decisão final foi deixada ao julgamento do médico assistente. A dose foi de 400 mg/24h I.V. para pacientes com 75 kg e 600 mg/24h I.V. para aqueles com > 75 kg, com a possibilidade de repetir a dose a cada 12h (até 3 doses extras) em caso de resposta parcial. A coorte incluiu 171 pacientes, dos quais 77 receberam TCL, enquanto permaneceram em uma enfermaria convencional e 94 não, com uma idade média (DP) de 61,5 (12,4) e 61,4 (16) anos, respectivamente. O grupo TCL teve menos internações na UTI (10,3% *vs.* 27,6%, $p = 0,005$) e necessidade de ventilação invasiva (0 *vs.* 13,8%, $p = 0,001$). Na análise multivariável, o TCL permaneceu como variável protetora (OR = 0,03, IC 95%: 0,007-0,1, $p = 0,0001$) de admissão ou morte na UTI. Os autores concluem que TCL nos estágios iniciais do surto inflamatório pode reduzir a admissão na UTI e o uso de ventilação mecânica.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 8/8 critérios foram contemplados. Os autores mencionam que os resultados dão suporte ao uso do tocilizumabe como tratamento para a COVID-19, no entanto, por se tratar de estudo não randomizado, os resultados devem ser interpretados com cautela. Há ensaios clínicos em andamento (NCT04310228, ChiCTR200002976) para verificar a eficácia e segurança dessa terapia.

VACINA DA BCG

ESTUDO OBSERVACIONAL ECOLÓGICO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Segundo os autores, há evidências de que a vacina BCG contra a tuberculose fortalece o sistema imunológico dos pacientes, e ajuda a prevenir outras doenças além da tuberculose – incluindo, talvez, a COVID-19. A fim de testar essa hipótese, os autores compararam a taxa de mortalidade e o número de casos confirmados de COVID-19 entre pacientes espanhóis que receberam a vacina BCG, com uma coorte de pacientes italianos que nunca receberam essa vacina. Os autores analisaram os dados de pacientes nascidos pouco antes e logo após a Espanha terminar seu programa de vacinação universal (1981), em seguida, compararam os casos confirmados e a mortalidade por COVID-19 na Espanha com os da Itália. Segundo os autores, a Itália se assemelha à Espanha de várias maneiras, mas nunca teve um programa de vacinação universal com a vacina BCG. Dessa forma, esperava-se que a taxa de mortalidade por COVID-19 e número de casos confirmado da doença fosse menor na coorte espanhola, já vacinada contra tuberculose. Como resultado, os pesquisadores informaram que a coorte espanhola que recebeu a vacina BCG teve um risco relativo de 0,962 de ter um caso confirmado de COVID-19 (IC 95% 0,952 a 0,972, $p < 0,001$). Essa coorte também teve menor risco de

mortalidade (risco relativo 0,929), quando comparada com a coorte italiana, embora essa redução não tenha sido estatisticamente significante (IC 0,850 a 1,01, p = 0,11). Alertam, contudo, que o pequeno tamanho da amostra compromete o poder do teste. Como conclusão, os autores afirmam que essas descobertas fornecem poucas evidências de que a vacinação com BCG ajuda a proteger contra a COVID-19. Informam que a análise realizada utilizou medidas muito grosseiras de exposição à vacina da BCG, e sugerem, por fim, que pesquisadores com acesso a dados mais detalhados realizem estudos semelhantes, com uma população maior, a fim de confirmar esses resultados.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais ecológicos. Em leitura crítica, observou-se que os desfechos avaliados neste estudo (taxa de mortalidade e de casos confirmados) são passíveis de subnotificação substancial, o que pode ser considerado como importante fonte de viés. Em adição, não fica claro se foram computados, na taxa de casos confirmados, aqueles pacientes assintomáticos ou com sintomas leves. Não há garantias de que o programa espanhol de vacinação contra a tuberculose tenha atingido 100% de cobertura vacinal da população no período avaliado. Da mesma forma, sabe-se que grupos de alto risco também foram imunizados em toda a Itália, e algumas regiões italianas tinham protocolos generalizados para vacinação com BCG, o que pode ser considerada como outra fonte de viés do estudo. Por fim, apesar dos pesquisadores terem feito um ajuste grosseiro para diferenças na distribuição etária entre as duas coortes, outros fatores de confusão que podem afetar os desfechos não foram considerados nas análises.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *IRÃ*

Trata-se do relato de caso de um paciente, homem, 36 anos, que após apresentar febre e tosse seca por 3 dias, foi internado em 02/03/2020, com temperatura corporal de 39ºC, p.A. de 120/70 mmHg, FC de 90 bat/min e SpO2 de 92%, sem dispneia, com contagem de leucócitos de 5,81cel/µL e 29,6% de linfócitos. Nenhuma outra anormalidade foi observada em seus resultados laboratoriais. A infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada em 04/03, por meio de RT-PCR. A radiografia de tórax revelou infiltração bilateral do lobo inferior, o que confirmou o diagnóstico de pneumonia por COVID-19. Foi inciada terapia com hidroxicloroquina (200 mg, 2x/dia), oseltamivir (75 mg 2x/dia), lopinavir/ritonavir (200/50 mg 2x/dia), e interferon β-1 (12 milhões de unidades/dia). Seis dias após admissão, sua condição clínica piorou, e ele apresentou dispneia, SpO_2 de 85%, febre e tosse persistentes, com radiografia de tórax indicando progressão da infiltração bilateral nos lobos inferior e superior. Ribavirina (1200 mg 2x/dia) e imunoglobulina intravenosa (20 mg/dia) foram introduzidas na terapia anti-SARS-CoV-2. Meropenem e teicoplanina também foram iniciados para cobrir possíveis fontes bacterianas. 48h após, em 10/03, sua condição clínica piorou novamente, com dispneia grave, SpO2 de 83%, e valores de IL-6 acima de 200 pg/mL. Antes de proceder com à intubação e ventilação mecânica invasiva, a infusão de tocilizumabe (400 mg em dose única) foi considerada como a última chance de terapia. Dois dias após administração do tocilizumabe, a dispneia do paciente melhorou gradualmente e a SpO_2 aumentou para 90%. A

radiografia de tórax também mostrou menos infiltração em comparação com as imagens anteriores. A condição clínica do paciente continuou a melhorar, e os níveis de IL-6 diminuíram consideravelmente (6 pg/mL) em poucos dias. As infiltrações pulmonares também melhoraram, e com o resultado negativo para COVID-19 no exame de RT-PCR, após18 dias de hospitalização, o paciente recebeu alta, com condição clínica aceitável. Em conclusão, os autores informam que o tocilizumabe pode ser considerado um agente terapêutico de resgate em pacientes com COVID-19 que não responderam a outros agentes antivirais, e naqueles com níveis elevados de IL-6. Por fim, alertam que os médicos devem estar cientes das precauções e contra-indicações do tocilizumabe, como possíveis infecções latentes, e que devem administrar o medicamento com cautela.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram parcialmente descritas. Apesar de ter sido mencionado que os sinais vitais do paciente foram verificados cuidadosamente durante a infusão de tocilizumabe, para monitorar possíveis efeitos adversos, não há informação se houve ou não algum efeito adverso decorrente da administração do medicamento. Por fim, é possível que a melhora significativa da condição clínica do paciente, observada após administração do tocilizumabe, seja decorrente de um efeito sinérgico entre este medicamento e as outras terapias antivirais recebidas pelo paciente.

ARBIDOL, IMUNOGLOBULINA E METILREPNISOLONA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Os autores descrevem relato de caso de paciente do sexo feminino, 72 anos (51 kg), internada com tosse produtiva por 5 dias e febre por 1 dia. O diagnóstico da infecção por SARS-COV-2 foi confirmado por meio de qRT-PCR, o qual foi realizado a cada dois dias para monitoramento. Ela tinha histórico de púrpura trombocitopênica idiopática (trombocitopenia imune) por 2 anos e recebeu terapia imunossupressora com prednisona (10 mg/d) e ciclosporina (50 mg/d). A tomografia computadorizada de tórax (TC) no dia 1 revelou opacidade periférica em vidro fosco no lobo inferior direito. A terapia antiviral oral com arbidol foi administrada. No entanto, o tratamento não melhorou os sintomas clínicos da paciente. Outra TC no dia 4 revelou pneumonia aumentada. Além disso, a contagem de plaquetas da paciente era de 18×10^9/L. A trombocitopenia não respondeu à imunoglobulina intravenosa, nem à transfusão de plaquetas. Metilprednisolona (40 mg/d, por via intravenosa) foi incluída no tratamento por 5 dias. A trombocitopenia entrou rapidamente em remissão. O acompanhamento da TC após 3 dias de metilprednisolona sugeriu uma pequena melhora. A contagem de plaquetas permaneceu normal e a pneumonia por COVID-19 continuou melhorando durante os dias seguintes, apesar da persistência de SARS-COV-2 em *swab* de garganta. A fisiopatologia da trombocitopenia imune permanece incompleta e o tratamento com glicocorticoides é a terapia inicial padrão. Os autores ponderam que a resposta favorável da paciente à metilprednisolona sugeriu que a exacerbação aguda da trombocitopenia e a progressão da pneumonia na paciente provavelmente estavam associadas

a danos mediados pelo sistema imunológico. Os autores propuseram que infecções virais podem causar distúrbios imunológicos. Além disso, a autópsia de pacientes com COVID-19 também revelou lesão imunomediada grave. Logo, os autores propuseram que os danos mediados pela imunidade podem ser ativados pelo SARS-COV-2 e desempenhar um papel importante na patogênese da trombocitopenia e da COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. As características demográficas da paciente não foram claramente descritas, assim como a condição da paciente após a intervenção até a alta hospitalar. Ademais, eventos adversos ao tratamento não foram reconhecidos ou reportados. Por fim, o relato de caso foi publicado dentro de carta ao editor.

FAMOTIDINA

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS E REINO UNIDO*

Nesta série de casos, os autores avaliaram dez pacientes com diagnóstico clínico de COVID-19 que faziam automedicação com famotidina oral (60 – 240 mg por dia). Os participantes do estudo foram bem diversos no que diz respeito aos fatores de risco conhecidos para a gravidade da COVID-19: idade, sexo, etnia e índice de massa corporal. A duração mediana do tratamento foi de 11 dias (variando de 5 a 21 dias). O período entre o início dos sintomas e o início tratamento diferiu bastante entre os pacientes, variando de 2 dias a 26 dias. Após início da terapia, os participantes relataram melhora dentro de 24 a 48 horas. Sete pacientes não apresentaram eventos adversos. Um relatou tontura e percepção de batimentos cardíacos acelerados. Outro paciente apresentou tonturas, pele seca e insônia. Um terceiro paciente relatou sintomas gastrointestinais e esquecimento temporário. No entanto, nenhuma hospitalização foi relatada pelos participantes. De acordo com os autores, este estudo sugere, mas não estabelece, um benefício do tratamento com famotidina em pacientes com COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 7/10 critérios foram contemplados. Neste estudo, os dados dos pacientes foram coletados por duas entrevistas telefônicas e dois questionários escritos, o que aumentam as chances de vieses de informação. Devido a automedicação dos pacientes, o viés de memória também deve ser levado em conta. A avaliação da eficácia e segurança dessa terapia deve ser comprovada em estudos clínicos controlados.

TOCILIZUMABE

SÉRIE DE CASOS \ ITÁLIA

Os autores descrevem uma série de seis casos de pacientes transplantados, diagnosticados por PCR para infecção por SARS-CoV-2, com achados das imagens pulmonares consistentes com COVID-19, e que fizeram uso de Tocilizumabe de forma *off-label*. Paciente 1, com 41 anos, transplantado há 15 anos. Após o diagnóstico da COVID-19, tacrolimus (imunossupressor) foi descontinuado (assim como para todos os pacientes seguintes) e mantido 20mg de metilpredinisolona. Foi iniciado o tratamento com hidroxicloroquina, darunavir/ritonavir 800/100 mg e cefepime. No 7º dia após o diagnóstico, devido à rápida piora do paciente, foi iniciado o tratamento com TCZ (8 mg/kg) e repetida a dose no dia seguinte. Ocorreu uma progressiva piora da função renal. No 15º dia, necessitou de ventilação mecânica e faleceu após dois dias. Paciente 2, com 65 anos, transplantado em março de 2020 e diagnosticado com COVID-19 no pós-transplante. Os imunossupressores foram descontinuados e iniciada a terapia com hidroxicloroquina (200 mg/dia) e Darunavir/Ritonavir 800/100 mg. No dia 4 e 5, foi administrado TCZ. O paciente necessitou, no 7º dia, de ventilação mecânica por piora de seu quadro clínico. Em exame de cultura de sangue e urina, positivou para e *Klebsiella pneumoniae* (a cultura urinária também foi positiva para Enterococcus Faecalis) e o tratamento com antibióticos foi modificado de amoxicilina/ácido clavulânico para cefepime. Apesar das sucessivas trocas de terapias antimicrobianas, no 17º dia o paciente faleceu. Paciente 3, 54 anos, terceiro transplante de rim em 2014, iniciou o uso de hidroxicloroquina (200 mg/dia), o anti-coagulante oral foi descontinuado e iniciou heparina de baixo peso molecular. Necessitou de suporte ventilatório não invasivo, e o TCZ foi administrado no 2º e 3º dias. No 12º dia, o paciente demonstrou melhora de sua condição respiratória, e recebeu alta no 20º dia. Paciente 4, 62 anos, em seu segundo transplante, devido ao diagnóstico de COVID-19, iniciou o uso de hidroxicloroquina (200 mg/dia) e piperacilina-tazobactam, em associação ao fluconazol. No 1º dia após o diagnóstico, necessitou de ventilação mecânica. Foi administrado TCZ (8 mg/Kg) no 16º dia, sem melhora. No 26º dia, o paciente faleceu. Paciente 5, transplantado há 18 anos, iniciou hidroxicloroquina (200 mg/dia) e ceftarolina. No 4º dia, após progressiva piora, TCZ foi iniciado. No 11º dia, foi administrada imunoglobulina intravenosa (0.2 g/kg/dia), durante quatro dias consecutivos. No 16º dia, a terapia com glicocorticoide foi aumentada (metilprednisolona, 40 mg/2x dia). No 21º dia, o paciente recebeu alta hospitalar. Paciente 6, 62 anos, transplantado em 2011. Iniciou o uso de hidroxicloroquina (200 mg/dia) em associação com amoxicilina/clavulanato (1 g, 2x/dia). No 1º dia de sua hospitalização, necessitou de ventilação mecânica. No 2º e 3º dias, foi administrado o TCZ. A função respiratória do paciente decaiu rapidamente, e ele faleceu oito dias após o diagnóstico. Os autores concluem que os relatos apresentados confirmam que pacientes transplantados renais fazem parte de um grupo de alto risco de mortalidade associada à COVID-19, e que o uso de TCZ como terapia para tratamento desta doença necessita de estudos controlados, a fim de mensurar sua eficácia.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 8/10 critérios foram contemplados e 1/10 não se aplica ao estudo. Os autores não descrevem claramente como foi a inclusão de pacientes no estudo, embora os dados demográficos e clínicos foram claramente demonstrados. Desta forma, há um possível viés de seleção. Outra fragilidade observada foi a ausência da mensuração da dosagem de IL-06 para todos os pacientes e a contagem de CD4 +/CD8 +. Por fim, o autor não descreveu se realizou a testagem para SARS-CoV-2 antes da alta hospitalar, embora tenha realizado o acompanhamento e confirmado melhora da função respiratória nos pacientes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

METILPREDINISOLONA E PREDINISOLONA

RELATO DE CASO \ *JAPÃO*

Os autores relatam o acompanhamento clínico de sete pacientes graves com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) por COVID-19 que foram ventilados mecanicamente e tratados com altas doses de corticosteroides por curto período de tempo, em unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital no Japão. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por RT-PCR. Os pacientes, dentre eles quatro do gênero masculino, tinham idade mediana e índice de massa corporal de 69 anos (variação: 41–77) e 25,1, respectivamente. Além disso, apresentavam comorbidades como asma, fibrilação atrial crônica, diabetes, hipertensão e dislipidemia. O tempo médio entre o início da febre e a intubação foi de 11 dias, a mediana da relação PaO2/FiO2 antes da intubação foi de 117, a mediana da relação PaO_2/FiO_2 após a administração de corticosteroide foi de 142 e a fração mediana do oxigênio inspirado (FiO_2) às 24 horas após a intubação foi de 0,4. No momento em que a insuficiência respiratória dos pacientes progrediu repentinamente, foi administrada metilprednisolona nas doses de 1000 ou 500 mg/dia por três dias por via intravenosa, seguidos por 1 mg/kg uma vez ao dia e depois 10, 20 ou 30 mg/dia de prednisolona por via oral, terminando o esquema terapêutico em 10 mg de prednisolona. A duração média da administração de corticosteroides foi de 13 dias. Após a essa terapia, a febre e a demanda por oxigênio diminuíram. Os níveis médios de proteína C reativa antes e após o tratamento foram de 12,3 e 1,7 mg/dL, respectivamente. O tempo médio de ventilação mecânica foi de cinco dias (variação: 2–7). Antibióticos foram utilizados por sete dias (piperacilina/tazobactam + azitromicina ou levofloxacina). A profilaxia para tromboembolismo venoso foi administrada a todos os pacientes por injeção subcutânea de heparina não fracionada. Os efeitos colaterais incluíram hiperglicemia em cinco pacientes e alucinação em dois. Os pacientes foram extubados com sucesso sem reintubação e receberam alta do hospital. Os autores sugerem que o tratamento com corticosteroides em altas doses e a curto prazo, no início da insuficiência respiratória pode fornecer um bom prognóstico para pacientes com SDRA relacionada à COVID-19, sem graves efeitos colaterais. Este estudo é um relato de pacientes de um único centro e o número de casos é limitado. Assim, estudos adicionais são necessários para esclarecer o efeito de corticosteroides para o tratamento da COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. A evolução clínica não foi apresentada como uma linha no tempo, sendo confusa em alguns pontos. Além disso, como os próprios autores mencionaram, o estudo foi realizado em um único hospital com um número limitado de casos, sendo necessários estudos adicionais para esclarecer os efeitos do esquema terapêutico proposto com altas doses de corticosteroides por curto prazo para o tratamento da COVID-19.

ARBIDOL, GAMAGLOBULINA, METILPREDNISOLONA, CLOROQUINA E TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Relato de caso de paciente, homem, 57 anos, motorista de táxi. O paciente apresentou aperto no peito e febre 10 dias antes, e sua temperatura mais alta foi de 38,5ºC. Ele foi ao médico uma semana antes e foi submetido a tomografia computadorizada de tórax (TC), que mostrou opacidades em vidro fosco em ambos os pulmões. Foi realizado teste de ácido nucleico, com resultado negativo para SARS-CoV-2. Sua temperatura estava normal após tomar arbidol e Lianhua Qingwen por 2 dias, mas ainda sentiu aperto no peito. Após a admissão, o paciente recebeu suplemento de oxigênio e continuou a receber arbidol e Lianhua Qingwen. Nos dias 2 a 5 de hospitalização, os sinais vitais permaneceram estáveis, a TC do tórax revelou opacidades em vidro fosco em ambos os pulmões, e o teste de ácido nucleico para SARS-CoV-2 novamente foi negativo. No dia 6, o paciente sentiu falta de ar e o fluxo de oxigênio foi aumentado. Os resultados da função hepática mostraram que as concentrações de ALT e AST aumentaram, mas a albumina diminuiu. O paciente recebeu cápsulas de glicirrizinato de diamônio (medicina tradicional chinesa). No dia 9, o paciente sentiu falta de ar novamente. Testes rápidos para influenza A e B foram negativos e um novo teste de SARS-CoV-2 foi negativo. O paciente recebeu gamaglobulina e metilprednisolona, além de cloroquina. No dia 12, o paciente apresentou falta de ar exacerbada e dor no peito, com saturação de 90%. O paciente foi submetido à TC de tórax, que mostrou a extensão da opacidade em vidro fosco e derrame pleural bilateral. O suporte de oxigênio foi aumentado. Nos dias 12 a 16, os exames laboratoriais mostraram aumento de IL-6, PCR, e leucócitos. No dia 16, o paciente foi testado para hepatite B, tuberculose e HIV, todos negativos. O paciente recebeu tocilizumabe após consulta multidisciplinar. Não houve reações adversas durante a infusão. No dia 17, o paciente se sentiu melhor. No dia 19, os testes laboratoriais melhoraram em geral, ao passo que a IL-6 aumentou notavelmente. Imagens de TC de tórax revelaram uma gama de opacidades em vidro fosco nos pulmões. No dia 23, a IL-6 diminuiu. As amostras do paciente no teste de ácido nucleico ainda eram negativas para SARS-CoV-2; assim como para IgM, mas positivo para IgG. No dia 32, o paciente foi retirado do ventilador não invasivo. Foi transferido para outro hospital para recuperação. Os autores concluíram que o tocilizumabe foi eficaz para um paciente crítico com COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Os eventos adversos só foram considerados no momento da infusão com tocilizumabe, e não com relação aos outros medicamentos que o paciente usada. Ademais, os autores atribuíram a melhora do paciente somente ao tocilizumabe, o que sugere uma inconsistência, pois ele estava em uso de pelo menos mais 5 medicamentos.

LOPINAVIR/RITONAVIR, ARBIDOL E INTERFERON-α 1B

RELATO DE CASO \ CHINA

Foi realizado relato de caso de paciente de 41 anos de idade, sexo masculino, com pneumonia e sintomas compatíveis com COVID-19. A pneumonia foi tratada inicialmente com azitromicina e ceftriaxona desde o primeiro dia de admissão. O primeiro resultado de RT-PCR foi indeterminado. Logo, outros vírus respiratórios foram testados, porém com resultado negativo. O paciente recebeu suplementação de oxigênio. Amostras foram coletadas diariamente e testadas para SARS-CoV-2, em razão de ter havido contato com caso confirmado. No 5º dia de internação, a amostra de RT-PCR foi positiva para COVID-19, e o tratamento antiviral foi iniciado com lopinavir/ritonavir (oral, 400mg/50 mg, 2x/dia), arbidol (oral, 200 mg 3x/dia) e Interferon-α 1b (inalação aerossol, 50 µg 2x/dia), além de ibuprofeno para tratamento da febre. A antibioticoterapia foi descontinuada após confirmação da COVID-19. Depois de 7 dias de terapia antiviral, foi observada melhora clínica e a oxigenoterapia foi descontinuada. No 11º dia de admissão, a amostra de RT-PCR foi negativa. Na tomografia computadorizada, observou-se melhora das lesões pulmonares. Uma nova amostra para RT-PCR, coletada dois dias depois, também foi negativa. O paciente teve alta hospitalar no 16º dia. Os autores concluíram que houve melhora clínica após o tratamento com lopinavir/ritonavir, arbidol e Interferon-α 1b. Possíveis fatores de confusão foram a idade do paciente, a possibilidade de melhora espontânea e não apresentar sintomas mais graves. Ensaios clínicos são necessários para comprovar a eficácia da terapia utilizada.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, foram atendidos 8/8 critérios. Apesar de ter atendido todos os critérios de qualidade, relatos de caso não produzem evidências robustas para auxiliar na tomada de decisão.

DANOPREVIR, LOPINAVIR/RITONAVIR

SÉRIE DE CASOS \ CHINA

Foi realizado um estudo comparativo entre pacientes da COVID-19 tratados com Danoprevir ou Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) para avaliar a eficácia do tratamento em relação ao tempo de internação, negativação dos testes de ácido nucleico (NAT) e tempo de internação hospitalar. Foram incluídos 33 pacientes, com idade entre 18 e 71 anos, sendo 10 casos classificados como leves, 22 como moderados e 1 como grave, divididos em dois grupos conforme esquema terapêutico. Todos os medicamentos foram administrados até a alta dos pacientes. Cinco pacientes receberam Danoprevir e 28 receberam LPV/r. A média de tempo para NAT negativar foi de 8 dias no grupo Danoprevir, enquanto no grupo LPV/r foi de 12,5 dias, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Da mesma forma, a média de tempo de internação foi de 11,4 no grupo Danoprevir e de no grupo LPV/r, respectivamente. A taxa de alta dos pacientes no grupo Danoprevir foi superior à do grupo LPV/r ($p < 0,05$). Com base na comparação dos resultados entre os dois tratamentos, os autores concluíram que o Danoprevir foi mais eficaz que o LPV/r no tratamento de COVID-19, o que sugere que este medicamento seria uma escolha no tratamento de pacientes com COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, o estudo atendeu 7/10 critérios. Apesar dos autores não mencionarem limitações ao estudo, é importante destacar que o grupo que recebeu Danoprevir foi quase 6 vezes menor que o grupo LPV/r, e que neste último havia mais pessoas com diabetes, hipertensão e hepatite B, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Quanto à gravidade, quase a totalidade dos casos tratados com Danoprevir eram moderados e nenhum foi grave.

COBRE, N-ACETILCISTEÍNA, REMDESIVIR, COLCHICINA, N4-HIDROXICITIDINA, N-ACETILCISTEÍNA E ÓXIDO-NÍTRICO

REVISÃO NARRATIVA \ CHIPRE E GRÉCIA

Nesta revisão, os autores realizaram buscas na literatura sobre medicamentos candidatos por meio de termos derivados do conhecimento atual sobre COVID-19. Após as buscas, selecionaram os agentes candidatos utilizando dois critérios: i) o candidato tinha que fornecer evidências de eficácia ou se mostrar benéfico em pelo menos duas etapas do curso da doença; e ii) o candidato tinha que possuir um bom perfil de segurança. Segundo os autores, a melhor combinação, de acordo com os critérios estabelecidos, foi: um medicamento antiviral, como remdesivir ou N4-hidroxicitidina, devido aos efeitos virucidas conhecidos, n-acetilcisteína por causa do efeito mucolítico, colchicina devido ao seu forte efeito anti-inflamatório e óxido nítrico por causa de sua atividade inibitória na replicação viral. Os autores concluem que este tratamento, com os agentes citados acima, pode bloquear a cascata de infecção e inflamação em diferentes etapas da doença, o que parece ser o melhor caminho para tratar a COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre diversas tecnologias, no qual os autores chegaram num combinado de cinco medicamentos que acreditam poder tratar a COVID-19 com segurança. No entanto, vários dados dessas tecnologias são baseados em estudo *in vitro*, *in vivo* e/ou clínicos de outras infecções virais (MERS e SARS, por exemplo). Ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar a eficácia e segurança dessa terapia no tratamento de pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Hernandez A, Vinals M, Pablos A, Vilas F, Papadakos PJ, Wijeysundera DN, Vives M. **Ozone therapy for patients with SARS-COV-2 pneumonia: a single-center prospective cohort study**. MedRxiv. 2020. Disponível em: doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.03.2011799
2. Gallagher J, Watson C, Ledwidge M. **Association of Bacille Calmette-Guérin (BCG), Adult Pneumococcal and Adult Seasonal Influenza Vaccines with Covid-19 Adjusted Mortality Rates in Level 4 European countries**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.03.20121624. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/05/2020.06.03.20121624.abstract
3. Moreno-García E, Rico V, Albiach L, Agüero D, Ambrosioni J, Bodro M, *et al.* **Tocilizumab is associated with reduced risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection**. June 5th 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20113738 medRxiv preprint.
4. Levine DI. **A shred of evidence that BCG vaccine may protect against COVID-19: Comparing cohorts in Spain and Italy**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.05.20123539. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/07/2020.06.05.20123539.abstract
5. Dastan F, Nadji S A, Saffaei A, Tabarsi P. **Tocilizumab administration in a refractory case of COVID-19**. International Journal of Antimicrobial Agents (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106043
6. Hu Z, Chen W, Liang W, Xu C, Sun W, Yi Y. **Severe exacerbation of immune thrombocytopenia and COVID-19: the favorable response to corticosteroid-based therapy—a case report**. Ann Hematol [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s00277-020-04070-x
7. Janowitz T, Gablenz Eva, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K, Tuveson D. **Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non- hospitalised patients: a case series**. Gut 2020;0:1–6. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-321852
8. Mella A, Mingozzi S, Gallo E, Lavacca A, Rossetti MM, Clari R, *et al.* **Case series of six kidney transplanted patients with COVID-19 pneumonia treated with tocilizumab**. Transpl Infect Dis [Internet]. 2020 Jun 5;n/a(n/a):e13348. Available from: https://doi.org/10.1111/tid.13348
9. So C, Ro S, Murakami M, Imai R, Jinta T. **High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series**. Respirology Case Reports. 2020; 8 (6). Disponível em: https://doi.org/10.1002/rcr2.596
10. Wang L, Peng X, Wang Z, Cai J, Zhou F. **Tocilizumab in the treatment of a critical COVID-19 patient: a case report**. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;Vol. 24-:5783–7.
11. Xie X, Jiang Y, Zeng Y, Liu H. **Combination antiviral therapy with lopinavir/ritonavir, arbidol and interferon-α1b for COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 4]**. Antivir Ther. 2020;10.3851/IMP3362. doi:10.3851/IMP3362
12. Zhang Z, Wang S, Tu X, Peng X, Huang Y, Wang L, *et al.* **A comparative study on the time to achieve negative nucleic acid testing and hospital stays between Danoprevir and Lopinavir/Ritonavir in the treatment of patients with COVID-19**. Journal of Medical Virology [Internet]. 5 de junho de 2020 [citado 8 de junho de 2020];n/a(n/a). Disponível em: https://doi.org/10.1002/jmv.26141
13. Andreou A, Trantza S, ilippou D, Sipsas N. **Tsiodras S**. COVID-19: The Potential Role of Copper and N-acetylcysteine (NAC) in a Combination of Candidate Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2. In Vivo 34: 1567-1588 (2020.) doi: 10.21873/invivo.11946

14. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (9 de junho de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	03/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	05/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972